母体、胎児並びに正常韓国人の血清 グリコ蛋白量について

韓国ソウル大学校医科大学大学生化学教室 (主任 李基寧教授)

崔 允 洙
Yoon-Su Choi

血清中に protein-bound carbohydrate が存在していることは、相当以前から知られている事実であるが、この複合物の化学成分乃至はその生理的意義に関しては、最近まで余り知られていなかった。これに関する初期の研究は、Grevinstuk (1929)¹⁾ と Rimington (1933)²⁾ 等の綜説の中に詳しく論ぜられている。かゝる血清の protein-bound carbohydrate 複合体は glycoprotein (グリコ蛋白) と言われ、これが生理的又は病的状態に於いて、人血清中に非常に増加する事実が認められ、血清グリコ蛋白に対する関心が非常に高まつて来た。血清グリコ蛋白は単一なものではなく、多元性であることが証明されている。又、血清グリコ蛋白は結合している polysaccharide moiety (protein-bound carbohydrate) の性質に関してはよく知られていないが、その中に hexose (galactose, mannose), hexosamine (glucosamine, galactosamine) 及び methyl-pentose である fucose 等が含まれていることが明らかにされた。従つて、此等 pentose-bound hexose, hexosamine 及び fucose 等を各々測定して血清グリコ蛋白を定量することが出来る。

先に、黒田、李³⁾ は、母体 (産母)、胎児 (臍帯静脈血) の血液水分量を測定し、母体の血水量が胎児のそれに比し大きいことを発表した。引き続き、当生化学教室では李⁴⁾ が濾紙電気泳動法を用い、同じく母体、胎児の無血清蛋白質分画像を比較して、差異のあるのを認め、又、崔⁵⁾ は母体、胎児の血清ビタミン A 及び β -カロチンを Bessey 法を改良した準 micro 法に依つて測定し、母体、胎児間に著明な変化があることを認めた。又、申⁶⁾ 等は、母体、胎児の血清リポ蛋白コレステロールを濾紙電気泳動法、並びに化学定量法を兼用した Nury の微量定量法にならつて定量し、胎児の血清リポ蛋白コレステロールが母体のそれに比し、その 1/3 にも満たない事実を発表した。又、金⁷⁾ は血清ビタミン C 及び niacin を定量し、母体、胎児間に顕

著な差を認め、産母の血清ビタミン C が胎児のその 1/3 にもならない事を報告した。又、金⁸⁾ 等は、母体、胎児の血清 Ca, Mg 量を比較し胎児が母体よりも大きいことを発表した。同じく、李、金⁹⁾ 等は、血清 NPN、特に遊離アミノ酸量を比較して、胎児が、母体よりも大きいことを認めた。

著者は、上記の研究に引き続いて、母体、胎児の血清グリコ蛋白を測定して、同時に健康な非妊婦について、同じく血清グリコ蛋白をしらべ、胎児、母体間にやはり大きな差を認め、こゝに発表する次第である。

実験方法

1. 試料

健康な 20~30 才の出産間際の妊婦 19 名について、出産と同時に胎児臍帯静脈内に乾燥滅菌した注射器を挿入して採血し、一方母体に於いては分娩直後の肘静脈より血液を取り、此等の血液は暫く放置した後、遠心により血清を分離した。此の際血清の疑いあるものはすべて実験より除外した。又健康な非妊婦 59 名を選び、早期空腹時に肘静脈より採血して、母体、胎児の血清グリコ蛋白量との比較に用いた。

2. 実験方法

血清グリコ蛋白定量法は沢山あるが、何れも結果に於いて大同小異である故、比較的簡単で多く使用されている Lustig 及び Langer 法¹⁰⁾ を用いて、血液グリコ蛋白中の結合ヘキソース量を測定した。即ち、0.1 ml の血清を試験管にとり、これに 95% のエタノール 5 ml を加えてよく混和して、15 分間遠沈上澄液は捨て、その残渣に同じく 95% のエタノール 5 ml を加えて、よくまぜた後、再び遠沈、かゝる操作を 3 回繰返した。しまいに上澄液は捨て、蛋白沈澱物に 0.1 N の NaOH 1 ml を加えて、これを溶解し、別に試験管二本を用意し、一方に H₂O 1 ml、他方にヘキソース標準液 1 ml を加えて、各々盲検用及び標準用とした。以上の各試験各々 Orcinol-H₂SO₄ 試薬 8.5 ml

を加えて、充分振盪混和した後、此等を 80°C の恒温槽の中に入れ、蒸発を極度に防ぎつゝ正確に 15 分間加温した。後、冷却を待つて Coleman Spectrophotometer (波長 540 mμ) に依つて、前記ガラクトーゼマンノーゼ標準液、盲検液を用い、その Optical density を読んで、ヘキソーゼの mg% を求め、これをグリコ蛋白量 (蛋白結合ヘキソーゼ) とした。

実験成績

第 1 表 正常韓国人の血清グリコ蛋白 (結合ヘキソーゼ) 量

Sample No	グリコ蛋白 (結合ヘキソーゼ) mg %	Sample No	グリコ蛋白 (結合ヘキソーゼ) mg %	Sample No	グリコ蛋白 (結合ヘキソーゼ) mg %
1	108.4	21	88.8	41	80.5
2	96.2	22	61.5	42	83.3
3	102.6	23	53.7	43	101.0
4	80.7	24	53.7	44	80.0
5	80.7	25	76.4	45	90.0
6	84.5	26	76.4	46	86.6
7	80.7	27	71.4	47	91.8
8	100.0	28	71.4	48	100.0
9	96.1	29	66.6	49	100.0
10	80.1	30	83.3	50	91.8
11	100.0	31	83.3	51	95.0
12	84.5	32	88.8	52	106.6
13	85.7	33	100.2	53	102.2
14	95.2	34	91.6	54	93.3
15	95.2	35	66.6	55	93.3
16	95.2	36	80.5	56	100.0
17	80.4	37	80.5	57	90.0
18	95.2	38	77.7	58	93.6
19	95.7	39	77.7	59	90.0
20	91.6	40	83.3		

正常韓国人 (非妊婦) 59 名について血清グリコ蛋白を定量した結果は、第 1 表、第 1 図の如くで、蛋白結合ヘキソーゼ量として、平均 88.7 ± 13.8mg% である。

19 組の母体、胎児について、血清グリコ蛋白を測定した結果は、第 2 表、第 2 図の如くである。即ち、母体、胎児間の血清グリコ蛋白 (結合ヘキソーゼ) 量は各々 110.4

第 1 図 対照群の血清グリコ蛋白 (結合ヘキソーゼ) 量 例数に対するヒストグラム (59 例)

第 2 表 母体、胎児の血清グリコ蛋白 (結合ヘキソーゼ) 量

Sample No	母 体 グリコ蛋白 (結合ヘキソーゼ) mg %	胎 児 グリコ蛋白 (結合ヘキソーゼ) mg %
1	123.8	66.6
2	126.2	68.2
3	128.5	71.4
4	137.2	73.4
5	126.6	68.6
6	138.4	73.8
7	116.6	54.1
8	115.5	54.6
9	106.0	44.6
10	123.3	63.3
11	112.0	48.7
12	123.3	73.3
13	98.0	71.0
14	91.2	45.5
15	116.0	62.0
16	109.4	37.7
17	100.0	55.5
18	84.4	31.1
19	97.9	40.0
	110.4 ± 15.4	58.0 ± 3.5
		母体/胎児 = 1.9

第 2 図 母体、胎児 (19 組) の血清グリコ蛋白 (結合ヘキソーゼ) 量の各例数に対するヒストグラム

± 15.4 mg%, 58.0 ± 13.5 mg% であつて、母体は胎児に比して 1.9 倍にも達している。

この関係は第 3 図を見れば一層よく分る。又、母体、胎児の血清グリコ蛋白 (結合ヘキソーゼ) 量を対照群 (非妊婦) の 88.7 ± 13.8 mg% と比較すれば、第 4 図の如くであつて、対照群の血清グリコ蛋白量は、母体、胎児の中間に位しているのが分る。即ち、妊娠末期に於いて血清グリコ蛋白は著明に増加し、胎児はこれに反し正常値に比して激減している。

第 3 図 母体、胎児間の血清グリコ蛋白（結合ヘキソゼ）量の 45° 線 Scattering diagram

第 4 図 母体、胎児及び対照群間の血清グリコ蛋白（結合ヘキソゼ）の比較

考 察

近年、生理的又は各種疾患時に於ける血清グリコ蛋白を採取した研究は実に多い。Bierry 等⁽¹¹⁻¹⁴⁾は Neoplastic disease, Cohen 等⁽¹⁵⁻¹⁹⁾は結核, Mertin 等⁽²⁰⁾は肺炎, Berkman 等⁽²¹⁻²⁵⁾は糖尿病, Kelly 等⁽²⁶⁻²⁸⁾は Rheumatic fever, Greenspan 等⁽²⁹⁾は伝染性肝疾患, Keyser 等⁽³⁰⁾は火傷, Boas 等^(31, 32)は骨折, Shetlar 等⁽³³⁾は Lupus erythematosus 及び Faber 等^(18, 28, 34, 35)は伝染病と炎症性疾患等、各種の疾患について各々血清グリコ蛋白を測定し何れも増加しているのを報告している。

一方 Good 等⁽³⁶⁾は、生理的年令の増加と共に血清グリコ蛋白量が増加していると発表し、又 Lustig⁽³⁷⁾, Novak⁽³⁸⁾ は、妊娠時血清グリコ蛋白が増加すると報じている。又、Seibert 等⁽¹⁹⁾は、組織の破壊を伴う条件又は疾患に於いて、その病巣から血流に流れて来るグリコ蛋白が、直接血清グリコ蛋白量の増加の原因となると述べ、Bierry 等⁽³⁹⁾も上記 Seibert 等⁽¹⁹⁾の説を支持している。

Dishe^(40, 41), Osnos⁽⁴²⁾ は、シロネズミの組織よりグリコ蛋白を分離して、上の説に賛成している。又、Dishe⁽⁴³⁾は、炎症を起している組織よりグリコ蛋白が遊離して、血清の方へ移行しその含量を増すのだと報じている。又、Catchpole⁽⁴⁴⁾ は結合組織の基質になる部分が分解して、これが血清グリコ蛋白の増加を来すと云っている。

一方、Shetlar 等⁽¹⁴⁾は、組織の anabolism が盛んな

時期は、その catabolism の時よりも血清グリコ蛋白が、もつと増加していると述べている。即ち、悪性腫瘍、前立腺増殖症に於いて、又、生理的には妊娠時に於いて、血清グリコ蛋白量が増加するのは、それだけグリコ蛋白が組織の増殖に必要なためだというのである。

さて血清グリコ蛋白は肝に於いて合成されるのであるが、Pederson 等⁽⁴⁵⁾は、妊娠時に於ける血清グリコ蛋白の増加を来す原因として、胎児の發育に伴い其の組織合成に必要なグリコ蛋白の需要が多くなり、これが母体の肝を刺激してグリコ蛋白合成を促進するためだと説明している。又、癌の初期並びに結核時に於いて、血清グリコ蛋白量が増すのも、やはりその需要量の増加を以て同様に説明し得ると云う。又 Weimer, Redlich, Moshin 等⁽⁴⁶⁾は、モルモットを用い、又、Knobloch 等⁽⁴⁷⁾は犬を使用して、各々此等の動物に火傷を起して血清グリコ蛋白の増加を認め、これに ACTH 又はコーチゾンを注射して其の含量が減少するのを証明し、血清グリコ蛋白と ACTH、又は、コーチゾンとは密接な関係があると報じている。然るに、胎児と母体との血清グリコ蛋白量を測定比較した研究は報告されていない。

韓国人非妊娠の血清グリコ蛋白（結合ヘキソゼ）の正常値は $88.7 \pm 13.8 \text{ mg\%}$ であつて、Winzler⁽⁴⁸⁾ が報告している米国人の正常値 $121.0 \pm 2.1 \text{ mg\%}$ をに比べれば確かに低い。これは当生化学教室ですでに申等^(49, 50)が発表している、韓国人の血清リポ蛋白コレステロール量が米国人のそれより遙かに少いのと相俟つて、食餌環境の相違に基因するためだらうと推量される。さて、胎児（臍帯血）血清グリコ蛋白（結合ヘキソゼ）量は $58.0 \pm 13.5 \text{ mg\%}$ で、母体の $110.4 \pm 15.4 \text{ mg\%}$ に比べればその約 $1/2$ である。妊娠は血清グリコ蛋白増加を来すと文献に述べてある通り、韓国人のその正常値 $88.7 \pm 13.8 \text{ mg\%}$ に比較すれば、ふえているのが分る。然るに、胎児の血清グリコ蛋白が、なぜ正常値より遙かに少いかと問題である。一般に、母体とその胎児間の血清グリコ蛋白の量的関係は第 5 図で見る如く、大体平行している。

血清全蛋白量を Biuret 法で測定して、28 組の母体と胎児を比較すると、第 6 図に示す如く、両者間に大きい差異を認め得ない。母体、胎児間に顕著な差異を認める点では、血清グリコ蛋白は、血清コレステロール又はリポ蛋白コレステロールに似ている。

血清グリコ蛋白の胎盤通過の問題、ホルモンとの関

第 5 図 母体胎児間の血清グリコ蛋白 (結合ヘキソゼ) の量的関係

第 6 図 母体胎児間の血清総蛋白量の 45° 線 Scattering diagram

係、胎児組織のグリコ蛋白への要求等、未知の多くの事実が解決出来なければ、此の血清グリコ蛋白の母体、胎児間の大きな差異に対する理由を説明することは不可能である。今後の研究に待つ次第である。

結 論

対照として健康な非妊婦59名、及び19組の母体 (出産直後)、胎児 (臍帯血) の血清グリコ蛋白質 (結合ヘキソゼ) を測定し、次の如き結果を得た。

1. 韓国人 (非妊婦) の血清グリコ蛋白 (結ヘキソゼ) の正常値は $88.7 \pm 13.8 \text{ mg\%}$ で、米国人の正常

値 $121.0 \pm 21.1 \text{ mg\%}$ に比し、遙かに低値である。

2. 母体、胎児の血清グリコ蛋白 (結合ヘキソゼ) 量は各々 $110.4 \pm 15.4 \text{ mg\%}$, $58.0 \pm 13.5 \text{ mg\%}$ で、母体値が胎児値の約 2 倍にも達している。

3. 妊娠末期の血清グリコ蛋白 (結合ヘキソゼ) 量は、正常値よりも遙かに高い。

始終御懇篤なる御指導並びに御校閲を賜った李基寧教授に感謝申し上げる。

文 献

- 1) Grevenstuck, A. : *Ergeb. Physiol.*, **28**, 1 (1951).
- 2) Rimington, C. : *Ergeb. Physiol.*, **35**, 712 (1934).
- 3) 黒田嘉一郎, 李基寧 : *Keijo J. Med.*, **8**, 58 (1937).
- 4) 李在玄 : *大韓産婦人科誌*, **1**, 190 (1958).
- 5) 崔漢雄, ソウル大学校論文集, 自然科学医薬学, **8**, 302 (1959).
- 6) 申鉉球, 崔漢雄, 李基寧 : *ibid.* " " **8**, 287 (1959).
- 7) 金智赫 : (未発表)
- 8) 金智赫 : (未発表)
- 9) 李在玄, 金智赫 : (未発表)
- 10) Lustig, B. and Langer, A. : *Biochem. Z.*, **242**, 320 (1931).
- 11) Bierry, H. and Rank, A. : *Compt. rend. acad. Sci.*, **158**, 278 (1914).
- 12) Bierry, H. : *Compt. rend. soc. biol.*, **99**, 702 (1934).
- 13) Bierry, H. : *Compt. rend. soc. biol.*, **116**, 1837 (1928).
- 14) Bierry, H. and Rathery, F. : *Compt. rend. acad. sci.*, **172**, 244 (1953).
- 15) Cohen, R.J. and Bylam, B. : *J. Lab Clin. Med.*, **35**, 869 (1950).
- 16) Köiw, E. and A. Grömwall : *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **4**, 244 (1952).
- 17) Coburn, A.F. and Haninger, J. : *J. Exptl. Med.*, **99**, 1 (1954).
- 18) Lustig, E. and Nassau, E. : *Am. Rev. Tuberculosis*, **43**, 817 (1941).
- 19) Seibert, F.B. and Atno, J. : *J. Biol. Chem.*, **163**, 511 (1946).
- 20) Merten, R. : *Biochem. Z.*, **297**, 304 (1938).
- 21) Berkman, J., Rifkin, H. and Ross, G. : *J. Clin. Invest.*, **32**, 415 (1953).
- 22) Boas, N.F. : *J. Biol. Chem.*, **204**, 553 (1953).
- 23) Jacobs, H.R. : *J. Lab. Clin. Med.*, **34**, 116 (1949).
- 24) Sary, Z., Bursa, F., Kaleglu, C. and Bilan, M. : *Bull. Faculté Med. Istanbul*, **13**, 278 (1950).
- 25) Sary, Z., Btrsa, F., Kaleglu, O. and Bilan, M. : *Bull. Faculté Med. Istanbul*, **1**, 453 (1950).
- 26) Kelley, V.C., Adams, F.H. and Good, R.A. : *Pediatrics*, **12**, 607 (1952).
- 27) Kelley, V.C. : *J. Pediatrics*, **40**, 413 (1952).
- 28) Shetlar, N.R., Shetlar, C.L., Richmond, V. and Euerett, M.R. : *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **67**, 125 (1948).
- 29) Greenspan, E.M. : *Science*, **114**, 395 (1951).

- 30) Keyser, J.W. : J. Clin. Path., **3**, 106 (1950).
- 31) Boas, N.F. and Reiner, M. : J. Clin. Endocrinol., **11**, 890 (1951).
- 32) Boas, N.F. and Sofer, L. : J. Clin. Endocrinol., **11**, 39 (1951).
- 33) Shetlar, M.R., Knobloch, W.H., Richmond, V., Shetlar, C.L. and Everett, M.R. : Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., **83**, 75 (1953).
- 34) Faber, M. : Acta. Med. Scand., **206**, 351 (1946).
- 35) Boas, N.F. and Peterman, A.F. : Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., **82**, 19 (1953).
- 36) Good, R.A., Kelley, V.C., Good, T.A. and Glick, D. : Pediatrics, **12**, 575 (1953).
- 37) Lustig, B. and Novak, J. : Exptl. Surg., **4**, 255 (1946).
- 38) Novak, J. and Lustig, B. : Mt. Sinai. Hosp., **14**, 534 (1947).
- 39) Bierry, H. and Rathery, F. : Compt. rend. acad. sci., **172**, 244 (1921).
- 40) Dishe, A. and Shettles, L.B. : J. Biol. Chem., **192**, 579 (1951).
- 41) Dishe, Z. and Osnos, M. : Federation Proc., **11**, 202 (1952).
- 42) Dishe, Z. and Osnos, M. : Federation Proc., **9**, 165 (1950).
- 43) Dishe, Z. : Biochem. Z., **189**, 77 (1927).
- 44) Catchpole, H.R. : Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., **75**, 221 (1950).
- 45) Pedersen, K.O. : J. Phys. & Colloid Chem., **51**, 164 (1947).
- 46) Weimer, H.E. and Moshin, J.R. : Am. Rev. Tuberculosis, **68**, 594 (1952).
- 47) Knobloch, W.H., Nagle, P., Shetlar, C.L. and Shetlar, M.R. : Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., **81**, 417 (1952).
- 48) Winzler, R.J. : Advances in Cancer Research, **1**, 503 (1953).
- 49) 申鉉球 : 韓国医薬, **2**, 1 (1959).
- 50) 申鉉球 : Ibid., **2**, 61 (1959).

ABSTRACT

The serum glycoprotein (protein-bound hexose) levels of 19 maternal and fetal pairs and 59 non-pregnant women as control were determined. The following results are obtained;

- (1) The normal serum glycoprotein (protein-bound hexose) content of the Koreans (non-pregnant women: $88.7 \pm 13.8 \text{ mg\%}$) is much lower than that of the Americans ($121.0 \pm 21.1 \text{ mg\%}$).
- (2) The glycoprotein (protein-bound hexose) contents of the maternal and fetal serum are $110.4 \pm 15.4 \text{ mg\%}$ respectively, the former being twice as much as the latter.
- (3) The glycoprotein (protein-bound hexose) content of the maternal serum at the delivery is higher than that of the non-pregnant women.